

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5687493号
(P5687493)

(45) 発行日 平成27年3月18日 (2015. 3. 18)

(24) 登録日 平成27年1月30日 (2015.1.30)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 F 2/915 (2013.01) A 6 1 F 2/915

請求項の数 8 (全 21 頁)

<p>(21) 出願番号 特願2010-527040 (P2010-527040) (86) (22) 出願日 平成20年9月18日 (2008. 9. 18) (65) 公表番号 特表2010-540090 (P2010-540090A) (43) 公表日 平成22年12月24日 (2010.12.24) (86) 国際出願番号 PCT/US2008/076862 (87) 国際公開番号 W02009/045745 (87) 国際公開日 平成21年4月9日 (2009. 4. 9) 審査請求日 平成23年9月15日 (2011. 9. 15) (31) 優先権主張番号 11/864, 236 (32) 優先日 平成19年9月28日 (2007. 9. 28) (33) 優先権主張国 米国 (US)</p>	<p>(73) 特許権者 509268314 アボット カルディオバスキュラー シス テムズ インコーポレーテッド Abbott Cardiovascul ar Systems Inc. アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95 054 サンタクララ, レイクサイド ド ライブ 3200 3200 Lakeside Drive , Santa Clara, Califo rnia 95054, United S tates of America (74) 代理人 100097320 弁理士 宮川 貞二</p>
--	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 一定数の層を備えるスプレーコーティングステント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

スプレーコーティング機を使用して、バッチ単位のステントの各ステントが、同じ目標コーティング重量のコーティング材料と、同一層数のコーティング材料層とを有するように、前記バッチ単位のステントをコーティングする方法であって：

a) 前記スプレーコーティング機較正用ステント上のコーティング層当たり目標質量を選択するステップと；

b) 前記スプレーコーティング機を使用して、前記較正用ステント上に前記コーティング材料をスプレーして、コーティング層を形成するステップと；

c) 前記スプレーするステップにより得られた前記コーティング層から溶剤を除去するために、前記コーティング層を乾燥させて、実際のコーティング層当たり質量を判定するステップと；

d) 前記コーティング層当たり目標質量が、許容範囲内で得られなかった場合、前記コーティング層当たり目標質量を得るために、前記実際のコーティング層当たり質量に基づいて、前記スプレーコーティング機のスプレー機パラメータを少なくとも1つ修正するステップと；

e) 前記コーティング層当たり目標質量が得られるまで、前記b) からd) までのステップを前記スプレーコーティング機の較正のために反復するステップと；

f) 前記較正したスプレーコーティング機によって、前記バッチ単位のステントの各ステント上へスプレーされることになる、前記コーティング材料層の前記同一層数を、前記

10

20

実際のコーティング層当たり質量に基づいて、前記目標コーティング重量の範囲内となるように選択するステップと；

g) 前記校正したスプレーコーティング機を使用して前記コーティング材料を前記バッチ単位のステントの一のステントの上へスプレーするステップと；

h) 前記コーティング材料を乾燥させて前記バッチ単位のステントの一のステントの上に、コーティング層を形成するステップと；

i) 選択された前記同一層数が、前記バッチ単位のステントの一のステントの上に塗布されるまで、前記 g) および前記 h) のステップを反復するステップと；

j) 前記バッチ単位のステントの他のステントに、前記 g) 乃至 i) のステップを反復するステップと；

k) 前記バッチ単位のステントの全てがコーティングされるまで、前記 j) のステップを反復するステップとを備える；

方法。

【請求項 2】

前記 k) のステップの後に、前記コーティングされたステントをオープン乾燥するステップをさらに備える、

請求項 1 の方法。

【請求項 3】

前記 b) のステップにおいて、前記コーティング材料の少なくとも 3 回の塗布が、前記校正用ステント上にスプレーされる、

請求項 1 又は請求項 2 の方法。

【請求項 4】

前記 b) から e) までのステップは、前記実際のコーティング層当たり質量が、連続する 3 つの前記校正用ステント上で前記許容範囲内に入るまで反復される、

請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか一項の方法。

【請求項 5】

前記コーティング材料は、ポリマーおよび前記溶剤を有する、

請求項 1 乃至請求項 4 のいずれか一項の方法。

【請求項 6】

前記修正の対象とする前記スプレー機パラメータは、前記コーティング材料の流量、前記校正用ステントの軸方向並進速度、回転速度、ノズル高さ、噴霧化圧力、噴霧化された液滴のサイズ、前記ノズルと前記校正用ステントとの間における噴霧化されたコーティング材料の温度、前記ノズルと前記校正用ステントとの間における噴霧化された前記コーティング材料の圧力からなるグループから選択される 1 のパラメータ又は 2 以上のパラメータの組み合わせである、

請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか一項の方法。

【請求項 7】

前記許容範囲は、プラス/マイナス 10 %である、

請求項 1 乃至請求項 6 のいずれか一項の方法。

【請求項 8】

前記バッチ単位のステントを提供するステップと；

請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか一項の、前記バッチ単位のステントをコーティングする方法により、前記バッチ単位のステントをコーティングするステップとを備える；

バッチ単位のコーティングされたステントを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ステントをコーティングするための方法に関する。

【背景技術】

【0002】

10

20

30

40

50

本発明は、体内の管腔への埋込みに適した、径方向に拡張可能な内部人工器官に関する。「内部人工器官」は、体内に設置される人工のデバイスに該当する。「管腔」とは、血管などの管状器官の空洞を指す。ステントはそのような内部人工器官の一例である。ステントは、一般的に円柱状の形状をしたデバイスで、血管又は尿路及び胆管など他の解剖学的管腔の一セグメントを開いた状態に保持し、時には拡張するよう機能する。ステントは、血管中のアテローム硬化型狭窄の治療によく使用される。「狭窄」は、体内の導管又は開口部が狭小化又は収縮することを指す。そのような治療においてステントは、身体の血管を補強し、血管系における血管形成の後の再狭窄を阻止する。「再狭窄」は、一見して成功裏に（例えば、バルーン血管形成、ステントによる治療又は弁形成によって）治療を受けた後の、血管内又は心臓弁における狭窄の再発を指す。

10

【0003】

ステントは、典型的には、円筒状に巻いたワイヤ、チューブもしくはシート材料から形成された、相互に連結した構造要素もしくはストラットのパターンまたはネットワークを有するスキャフォールド（足場）から構成される。スキャフォールドという名の由来は、これが開状態を物理的に維持し、必要な場合に流路壁を拡張するからである。典型的には、カテーテル上へステントを圧縮させたり、かしめたりすることができるので、ステントを治療部位まで送り、そこで展開させることが可能である。治療部位までの送りは、カテーテルを用いて小開口部にステントを挿通させること、および、治療部位までステントを輸送することを含む。展開は、ステントが所望位置に置かれると、より大きな直径へステントを拡張させることを含む。ステントによる機械的介入は、バルーン血管形成術と比べて再狭窄の率を低下させた。しかし、再狭窄は依然として重要な課題である。再狭窄が、ステント留置区域で発生してしまった場合、バルーン単独で治療した病変部の場合に比べて臨床的オプションは一層限定されてしまうので、その治療は困難になるおそれがある。

20

【0004】

ステントは、機械的介入だけではなく、生物学的療法を行うためのビークル（乗り物）としても使用される。生物学的療法では、治療物質を局所的に投与するために薬剤入ステントが使用される。治療部位へ効果的に集中させるには、逆効果的副作用さらには中毒性副作用を生じさせるおそれがある全身薬の投与が必要となる。局所送りは、全身性の方法に比べて合計薬物の投与レベルが低く、特定部位に薬物を集中させるので、好ましい治療方法である。このように、局所送りは副作用が殆ど生じず、より優れた成果を達成する。

30

【0005】

薬剤入ステントは、活性剤を、または活性剤とポリマー担体を、ステント表面へコーティングすることによって製造できる。当業者は、ポリマーまたはポリマー混合物を含むコーティング配合物を、よく知られた手法でステントに塗布することによって塗膜を得ている。このようなコーティング配合物は、ポリマー溶液と、この溶液中に分散させた活性剤とを含んでもよい。この配合物は、ステントを配合物中に浸漬するか、またはステント上へ配合物をスプレーして、ステントへ塗布することができる。次に溶剤が気化し、ステント表面に薬剤または活性剤を含浸させたポリマーコーティングが残る。

【0006】

コーティング品質を向上させるには、薬剤を正確にローディングすること、そしてコーティング欠陥を最小限にすることが望ましい。また、製造プロセス全体の適切なスループットも課題である。

40

【発明の概要】**【0007】**

本発明の複数の実施の形態は、複数層のコーティング材料をステントにコーティングする方法を対象とする。このような実施の形態においては、コーティングされたバッチ単位のステント中の各ステントが同じ総重量のコーティング材料と、同一層数のコーティング材料層とを有することができる。ステントは、そのバッチ全体にわたり、ステントの表面に大体均一な厚さのコーティング材料を有することができる。

【0008】

50

特定の実施の形態はステントスプレー装置の較正手順を対象とし、ステント上でのコーティング層当たり目標質量が選択され、スプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量でコーティング層を塗布するように調節される。ステント上に少なくとも1層のコーティング材料層がスプレーされた後に、コーティング層当たり質量が判定される。目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しくない場合は、少なくとも1つのスプレーパラメータが修正される。少なくとも1つのコーティング層が同じステント上に再度スプレーされて、コーティング層当たり質量が判定される。目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しい場合に、プロセスは完了する。

【0009】

実施の形態によっては、上記の較正プロセスを実施した後、較正したスプレーコーティング機を使用して、バッチ単位のステントへ、コーティング材料の一定数の層が個別にスプレーされる。コーティングして得られたバッチ中の各ステントは、同じ総重量のコーティング材料と、同一層数のコーティング材料層と、ステントの表面に沿う大体同じ厚さのコーティング材料とを有することができる。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は円筒形ステントの3次元視である。

【図2A】図2Aは、薬剤-ポリマー層を有するステント表面の断面図である。

【図2B】図2Bは、プライマ層および薬剤-ポリマー層を有するステント表面の断面図である。

【図3】図3は、ステントをコーティングするスプレーコーティング装置の例示の実施の形態の概略を示す。

【図4】図4は、ステントコーティング装置を較正する方法を示す。

【図5】図5は、ステントコーティング装置を較正する方法を示す。

【図6】図6は、ステントコーティング装置を較正する方法を示す。

【図7】図7は、ステントコーティング装置を較正する方法を示す。

【図8】図8は、ステントコーティング装置を較正する方法を示す。

【図9】図9は、バッチ単位のステントをコーティングする方法を示す。

【図10】図10は、バッチ単位のステントをコーティングする方法を示す。

【発明を実施するための形態】

【0011】

本発明の実施の形態は、ステント等の埋込式の医療装置のコーティングに関する。より一般的には、本発明の実施の形態は、自己拡張式のステント、バルーン拡張式のステント、移植ステント、移植血管、髄液短絡路、ペースメーカーリード、卵円孔開存症用の閉鎖装置、および人工心臓弁を含むが、それらに限定されない装置をコーティングする場合にも使用できる。

【0012】

本発明のいくつかの実施の形態は、複数層から成るコーティングを形成するステントコーティングプロセスのためのステントコーティング装置を較正する方法に関する。実施の形態によっては、ステントは、コーティング材料の少なくとも1つの層をコーティングされてから秤量される。各層のコーティング材料が判定され、必要に応じて、スプレーパラメータを調節することによりコーティング材料/層の目標量を達成する。

【0013】

本発明の他の実施の形態は、ステントをコーティングする方法を対象とする。実施の形態によっては、先ず、目標量のコーティング材料/層を塗布するように、上記較正手法を用いてコーティング装置を較正する。次に、ステント上へ所望の合計質量のコーティングを得るのに必要な数の層をコーティングする。

【0014】

[ステント構造体]

ステントは、事実上、それが埋め込まれる身体管腔に適合性のある任意の構造パターン

10

20

30

40

50

をとることができる。ステントは、典型的には、周方向および長手方向に延びて相互に連結する構造要素またはストラットでできたパターンまたはネットワークから構成される。一般的に、ストラットはパターンを伴って編成され、パターンは、脈管の開口壁に接触し、そして脈管の開存性を維持するように設計されている。当該技術では、特定の設計目標を達成する無数のストラットパターンが知られている。ステントの重要な設計上の特徴のいくつかは、半径方向強度またはフープ強度、拡張率またはカバー範囲、および長手方向の可撓性である。本発明の実施の形態は、事実上、どのようなステント設計にも適用できるので、いずれか特定のステント設計やステントパターンに限定されることはない。ステントパターンの一の実施の形態は、ストラットから構成される円筒リングを含んでもよい。ストラットを連結することによって円筒リングを連結してもよい。

10

【0015】

実施の形態によっては、チューブにストラットのパターンをレーザカットすることによって、ステントを形成してもよい。また、金属シートまたはポリマーシートをレーザカットし、パターンを丸めて円筒状ステントと成し、長手方向に溶接を施すことによりステントを形成してもよい。ステントを形成する他の方法はよく知られており、その中には、金属シートまたはポリマーシートに化学エッチングを施し、これを丸めてから溶接してステントを形成する方法もある。

【0016】

他の実施の形態では、金属またはポリマーのフィラメントまたはワイヤをコイル状にしてステントを形成してもよい。ポリマーのフィラメントは押出紡糸であっても熔融紡糸であってもよい。次に、これらのフィラメントを切断し、リング要素に成形し、溶接で封止してから、コルゲート加工によりクラウンを成形し、続いて熱または溶剤によってクラウン同士を溶接することによりステントを成形できる。

20

【0017】

図1は、複数のストラット12からできている従来のステント10を示す。複数のストラット12は半径方向に拡張可能であり、隣接するストラット12間に配設した要素14を連結することによって相互に連結され、隣接するストラット12間に横方向の開口または間隙16が形成される。ストラット12と連結要素14とは、生体組織に接触する外面と内面とを有する管状ステント本体を画成する。

【0018】

ステント10内のストラットの断面は、矩形であっても、円形であってもよい。ストラットの断面形状はこれらに限定されず、他の断面形状を本発明の実施の形態に適用できる。その上、パターンは図示のパターンに限定されず、他のステントパターンを本発明の実施の形態へ容易に適用できる。

30

【0019】**[コーティングされたステント構造体]**

ステント表面に薬剤をコーティングすることにより薬剤入ステントを製造してもよい。例えば、ステントは、基材を覆って配置したポリマー担体中に分散させた薬剤を含む塗膜を持つことができる。図2Aは、薬剤-ポリマーコーティング層210で基材200を覆った状態のステント表面の断面図である。他の実施の形態では、薬剤-ポリマー層210をポリマーコーティング層で覆って配置してもよい。実施の形態によっては、コーティング層210は純薬剤であってもよい。コーティング層210は、コーティングポリマー230中に分散させた薬剤220を含有する。上記のように、基材またはスキャフォールドは、金属材料、ポリマー材料、セラミック材料、または他の適切な材料であってもよい。

40

【0020】

図2Bは基材240の断面図であって、ポリマー層250がステントの基材240を覆って配置されている。薬剤-ポリマーコーティング層260がポリマー層250を覆って配置されている。コーティング層260は、ポリマー280中に分散させた薬剤270を含有する。ポリマー層250は、基材240への、薬剤-ポリマー層260の接着力を向上させるプライマ層であってもよい。

50

【 0 0 2 1 】

上記のように、ステントへコーティング材料を塗布することによってコーティング層を形成してもよい。コーティング材料は、ポリマー溶液およびこの溶液中に分散させた薬剤であってよい。コーティング材料は、コーティング材料中にステントを浸漬することによって、またはステント上へこの配合物をスプレーすることによって、または当該技術で既知である他の方法によってステントへ塗布することができる。次に、溶液中の溶剤が気化し、薬剤を含浸させたポリマーコーティングがステント表面に残される。他の実施の形態において、コーティング材料は、ポリマーを含まない溶剤中に分散または溶解させた薬剤を含むことができる。

【 0 0 2 2 】

所与のポリマー用「溶剤」は、分子レベルまたはイオンサイズのレベルで均一に分散させた混合物を形成するために、ポリマーを溶解もしくは分散させることが可能な、またはポリマーを少なくとも部分的に溶解もしくは分散させることが可能な物質、と定義できる。この溶剤は、大気温度および大気圧にて、1 ml の溶剤中に少なくとも 0.1 mg のポリマーを、より限定的には 1 ml の溶剤中に 0.5 mg のポリマーを溶解させることができる。

【 0 0 2 3 】

ポリマーを溶解できない、または実質的に溶解できない物質とは、大気温度および大気圧にて 1 ml 中に溶解可能なポリマーが 0.1 mg 未満に過ぎない物質、より限定的には、1 ml 中に溶解可能なポリマーが 0.05 mg 未満に過ぎない物質のことである。所与のポリマーを溶解できない物質または実質的に溶解できない物質は、一般的に、そのポリマーの非溶剤と呼ばれる。

【 0 0 2 4 】

ポリマーの溶剤および非溶剤は、標準的な文書で見ることができる（例えば、Fuchs 著「Polymer Handbook」第3版、および Deasy 著「Microencapsulation and Related Drug Processes」1984年 Marcel Dekker, Inc., New York を参照）。

【 0 0 2 5 】

[ステントをコーティングするための一般的な装置]

ステントのスプレーコーティングは、典型的には、支持具上へステントを装着または配置した後、装着したステントに、ノズルからコーティング材料をスプレーする。VALVE MATE 7040 制御装置を備える EFD 780 S スプレー装置（ロードアイランド州 East Providence 所在の EFD Inc. 製造）等のスプレー装置を用いて、ステントにコーティング材料を塗布することができる。EFD 780 S スプレー装置は空気アシスト式の外部混合アトマイザ（噴霧装置）である。コーティング材料は、空気により小液滴に噴霧化され、ステント表面へ均一に塗布される。空気アシスト式の内部混合アトマイザおよび超音波アトマイザ（塗布装置）を含め、他のタイプのスプレーアトマイザもコーティング材料の塗布に使用できる。この配合物を塗布する間、ステントを均一かつ完全に覆うことが容易に行えるように、ステントを、その長手方向軸を中心に回転させることができる。さらに、ステントを、長手方向軸に沿って直線的に移動させることもできる。

【 0 0 2 6 】

ノズルは、コーティング材料を細かな液滴の形態でステント上へ堆積させることができる。液滴サイズは、溶液の粘度、溶剤の表面張力、および噴霧圧力などの因子に依存する。スプレーは、約 5 psi から約 30 psi までの範囲の噴霧圧力に保つことができる。スプレーノズルからの配合物の流量は約 0.01 mg / 秒から約 1.0 mg / 秒であり、例えば約 0.1 mg / 秒とすることができる。スプレーノズルから送られる配合物のうちのごく少量分が、ステント上へ最終的に堆積する。例えば、配合物がスプレーされて約 1 mg の固形分が送られた場合にステント上へ堆積する固形分は、スプレーされた固形分のうちの約 100 マイクログラムすなわち約 10% に過ぎない。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

1 回だけのコーティングステージで所望厚さの塗膜を堆積させる場合には、望ましくない非均一な表面構造および/またはコーティング欠陥を生じる可能性がある。従って、複数層を形成するスプレーを多数回反復することをコーティングプロセスに含めてもよい。各反復周期は約 0.5 秒から約 20 秒とすることができ、例えば約 10 秒とすることができる。各反復スプレーで塗布されるコーティング量は、1 秒間スプレー当たり約 1 マイクログラム / cm^2 (ステント表面) から約 50 マイクログラム / cm^2 とすることができ、例えば約 20 マイクログラム / cm^2 未満とすることができる。典型的には、コーティング材料の塗布後に表面を乾燥させてもよいし、急速乾燥させてもよい。この乾燥は、スプレーノズルがステントを 1 回通過した後であっても、スプレーノズルが複数回通過した後であってもよい。一の実施の形態では、2 回通過分のコーティング材料をステント上へスプレーしてからコーティング材料を乾燥する。

10

【 0 0 2 8 】

図 3 は、ステント 305 をコーティングするスプレーコーティング装置 300 の例示の一の実施の形態の概略を示す。シリンジポンプ 310 は、スプレーノズル 320 と流体連通状態にあるリザーバ 315 から、コーティング材料を圧送する。ノズル 320 は、ホース 325 を介してポンプ 310 と流体連通状態になることができる。ノズル 320 は、ステント 305 上へ堆積させるように、コーティング材料の細かな液滴の柱状噴流 (ブルーム) 330 を供給する。ノズル 320 は、ステント 305 の表面から距離 D_n を隔てて位置決めされる。ノズル 320 から供給されるコーティング材料の流量変更は、ポンプ 310 のポンプ流量を変えて行うことができる。

20

【 0 0 2 9 】

ステント 305 は、マンドレル (心棒) などのステント支持具 335 に支持される。支持具 335 は、矢印 340 で示すように、その円筒軸を中心にステント 305 を回転させるように構成できる。さらに、ステント 305 を柱状噴流 330 に対して、矢印 345 で示すように軸方向すなわち直線的に並進させるように支持具 335 を構成することもできる。あるいは、ノズル 320 を、ステント 305 に対して直線的に並進させることもできる。さらに、ノズル 320 とステント 305 とを、互いに対して同時にまたは独立に、直線的に並進させることもできる。

【 0 0 3 0 】

ノズル 320 および/または柱状噴流 330 を過ぎるステント 305 の直線的並進移動のそれぞれを「通過」と呼ぶこともできる。ステント 305 は、ノズル/柱状噴流 320、330 を一方の直線方向 345 で完全に通過してコーティング材料を受け、次いで、ノズル/柱状噴流 320、330 を逆の直線方向 345 で通過して追加のコーティング材料を受けてもよい。

30

【 0 0 3 1 】

スプレープロセスの典型的な制御スキームは、コーティング量をリアルタイムで測定すること、およびプロセスの進行とともに様々なスプレーパラメータをすばやく調節することを含んでもよい。しかし、リアルタイム制御スキームは複雑であるので、コーティングセッションの開始毎にスプレー装置を較正するだけで済むようにすることが望ましい。

40

【 0 0 3 2 】

[改良されたスプレーコーティング方法]

本発明のいくつかの実施の形態は、複数のコーティング材料層でステントをコーティングする方法が対象である。コーティングされたバッチ単位のステント中の各ステントのコーティング材料の総重量は同じであり、コーティング材料の層数も同じにすることができる。これらのステントは、ステント表面のコーティング材料の厚さを、ステントバッチ全体にわたり大体は均一とすることができる。コーティング配合物は、溶剤中に溶解したポリマーを含んでもよい。「総重量が同じ」コーティング材料とは、総重量プラス/マイナス誤差パーセントのコーティング材料を意味する。特定の実施の形態では、この誤差は約 5%、10% または 15% である。さらに、誤差範囲は「許容 (公差) 範囲」と呼ばれる

50

ことがある。「バッチ単位」のコーティングされたステントとは、スプレーコーティングパラメータの調節を伴わずに同じスプレープロセスを経た1群のステントのことである。「層当たり目標質量」とは、ステント表面に塗布される各層におけるコーティング材料の所望の質量のことである。この目標質量は、コーティング層の乾燥前の質量であっても、コーティング層の乾燥後の質量であってもよい。さらに、層当たり目標質量は、完全にコーティングされたステントを後に詳述するベーキング処理した後の層当たり質量であってもよい。

【0033】

いくつかの実施の形態において、「新しい」ステントとは、特定のスプレー手順で塗布されることになるコーティング層材料が未だコーティングされていないステントのことである。特定の実施の形態において、新しいステントが、プライマ層などの事前に塗布された塗膜または事前に塗布された薬剤 - ポリマー層を有していてもよい。事前に塗布されたこのような層は、新たなコーティング層を得る前に十分に乾燥を終えておくのが普通である。以下に記載する実施の形態については、新しいステントは、その開始時重量が既知であり、新しいコーティング層を受け入れることになる表面を有する。

10

【0034】

いくつかの実施の形態において、コーティング層は、ステントがスプレーノズル/柱状噴流を1回通過してから、または上記のようにノズル/柱状噴流を2回以上通過してから、堆積したコーティング材料から溶剤を除去するために乾燥させることにより形成された塗膜のことであってもよい。説明のために、以下の実施の形態において、1つの層は、ステントがスプレーノズルを過ぎる新たな通過がなされる前に乾燥可能であり又は急速乾燥されるものとする。しかし、当業者にとっては言うまでもなく、ステントがスプレーノズル/柱状噴流を複数回通過してから乾燥処理を施して各コーティング層を形成してもよい。

20

【0035】

図4に示すように、特定の実施の形態はステントスプレー装置較正手順が対象であり、ステント上のコーティング層当たり目標質量が選択され(4A)、次に、スプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量でコーティング層を塗布するのに必要な設定値と考えられるパラメータに調節される(4B)。スプレー機の調節可能なパラメータについては後に詳述する。コーティング材料をスプレーしてステント上に少なくとも1層のコーティング層を形成した(4C)後、コーティング層当たり質量を判定する(4D)。実施の形態によっては、この判定には、コーティングされたステントを秤量することが含まれる。この目標値が、誤差範囲内で実際のコーティング層当たり質量と等しくない(4E)場合は、少なくとも1つのスプレーパラメータが修正される(4G)。少なくとも1層のコーティング層を同じステント上に再度、形成し(4C)、コーティング層当たり質量を判定する(4D)。目標値が、実際のコーティング層当たり質量に等しくなれば、このプロセスは完了する(4F)。

30

【0036】

いくつかの実施の形態において、較正プロセスには乾燥処理が含まれてもよい。図5に示すように、ステント上のコーティング層当たり目標質量が選択され(5A)、次いでスプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量でコーティング層を塗布するのに必要な設定値と考えられるパラメータに調節される(5B)。ステント上にコーティング材料をスプレーした(5C)後、コーティング材料を乾燥させることにより、コーティング層が形成され(5D)、コーティング層当たり質量を判定する(5E)。乾燥処理については後に詳述する。ステントの秤量(5E)後、目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しくない(5F)場合は、少なくとも1つのスプレーパラメータが修正される(5H)。コーティング材料を同じステント上へ再度、スプレーし(5C)、乾燥させ(5D)、コーティング層当たり質量を判定する(5E)。目標値が実際のコーティング層当たり質量に等しければ、このプロセスは完了する(5G)。乾燥プロセス(5D)は、コーティング材料の各スプレー塗布後に反復することができ(5I)、例えば1回おきの塗

40

50

布ごとに、つまり1回おきの通過ごとに塗布をした後に実施してもよい。

【0037】

実施の形態によっては、新しいステントを、コーティング層当たり目標質量が実際のコーティング層当たり質量と等しくなるまで、較正手順の各サイクルに対して用いてよい。図6に示すように、ステント上のコーティング層当たり目標質量が選択され(6A)、次いで、スプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量にてコーティング層を塗布するのに必要な設定値と考えられるパラメータに調節される(6B)。ステント上へコーティング材料をスプレーした(6C)後、コーティング材料を乾燥させ、それによりコーティング層が形成され(6D)、コーティング材料を適宜に追加した塗布を行って、乾燥させ(6J)、コーティング層当たり質量を判定する(6E)。ステントを秤量した(6E)後、目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しくない(6F)場合、少なくとも1つのスプレーパラメータが修正される(6H)。新しいステント(6I)が入手され、その上にコーティング材料をスプレーし(6C)、コーティング材料を乾燥させる(6D)ことによりコーティング層が形成され、コーティング層当たり質量を判定する(6E)。実施の形態によっては、新しいステントを入手する代わりに、コーティングした同じステントを使用する。目標質量が達成されると、このプロセスは完了する(6G)。コーティング材料の各塗布がスプレーされた後に乾燥プロセス(6D)を反復してもよいし(6J)、または何回か塗布を行った後、例えば1回おきの塗布ごとに、すなわち1回おきの通過ごとに実施してもよい。

10

【0038】

特定の実施の形態において、較正手順は、コーティング層当たり目標質量が、2個以上の連続するステント上での実際のコーティング層当たり質量に等しくなるまで、実施される。図7に示すように、ステント上のコーティング層当たり目標質量が選択され(7A)、次いで、スプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量でコーティング層を塗布するのに必要な設定値と考えられるパラメータに調節される(7B)。ステント上へコーティング材料をスプレーした(7C)後、コーティング材料を乾燥させ(7D)、それによりコーティング層が形成され、適宜の追加のコーティング材料を塗布して、乾燥させ(7K)、コーティング層当たり質量を判定する(7E)。ステントを秤量した(7E)後、目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しくない(7F)場合、少なくとも1つのスプレーパラメータが修正される(7I)。新しいステント(7J)が入手され、その上へコーティング材料をスプレーし(7C)、コーティング材料を乾燥させ(7D)、それによりコーティング層が形成され、コーティング層当たり質量を判定する(7E)。実施の形態によっては、新しいステントを入手する代わりに、コーティングした同じステントを使用する。目標値が実際の層当たり質量と等しい(7F)場合は、この再現性(すなわち一貫性)が許容可能であるか否かが判定される(7G)。許容可能でない場合は、新しいステントが入手され(7J)、プロセスはスプレー処理に戻って反復される(7C)。実施の形態によっては、許容可能な再現性とは、少なくとも1個または2個以上の連続するステントのコーティング層当たり目標質量と実際のコーティング層当たり質量が等しくなることである。特定の実施の形態では、再現性は、連続する3個のステントの目標値が実際のコーティング層当たり質量と等しくなった場合に許容可能となる。反復する結果が確立された後、このプロセスは完了する(7H)。乾燥プロセス(7D)を、コーティング材料の各塗布のスプレー後に反復させても(7K)、または何回かの塗布後に、例えば1回おきの塗布後すなわち1回おきの通過後に反復させてもよい。

20

30

40

【0039】

実施の形態によっては、較正手順は、コーティングされたステントの秤量に先立つベーキング処理を含む。図8に示すように、ステント上のコーティング層当たり目標質量が選択され(8A)、次いでスプレー機パラメータが、コーティング層当たり目標質量にてコーティング層を塗布するのに必要な設定値と考えられるパラメータに調節される(8B)。ステント上にコーティング材料をスプレーした(8C)後、コーティング材料を乾燥させ(8D)、それによりコーティング層が形成され、適宜に追加のコーティング材料を塗

50

布して、乾燥させ（８Ｌ）、完全にコーティングされたステントをオープンで乾燥させる（８Ｅ）。オープン乾燥処理については後に詳述する。ステントを秤量し（８Ｆ）、コーティング層当たり質量を判定した後、目標値が実際のコーティング層当たり質量に等しくない（８Ｇ）場合、少なくとも１つのスプレーパラメータが修正される（８Ｊ）。新しいステント（８Ｋ）が入手され、その上にコーティング材料をスプレーし（８Ｃ）、コーティング材料を乾燥させ（８Ｄ）、それによりコーティング層が形成され、適宜反復し（８Ｌ）、ベーキングした（８Ｅ）後、コーティング層当たり質量を判定する（８Ｇ）。実施の形態によっては、新しいステントを入手する代わりに、コーティングされた同じステントを使用する。目標値が実際の層当たり質量に等しい（８Ｇ）場合、許容できる再現性であるか否かを判定する（８Ｈ）。許容できない場合、新しいステントが入手され（８Ｋ）、プロセスはスプレー処理に戻って、これを反復する（８Ｃ）。反復する結果が確立された後、このプロセスは完了する（８Ｉ）。コーティング材料の毎スプレー塗布後に乾燥プロセス（８Ｄ）を反復してもよく（８Ｌ）、または、何回かの塗布後に、例えば１回おきの塗布後すなわち１回おきの通過後に反復させてもよい。

【００４０】

本発明の複数の実施の形態は、バッチ単位のステントのコーティングに関する。図９に示すように、第１の較正手順９Ａが、図４から図８に開示されるようにステントスプレーコーティング機に対して実施される。コーティング層当たり質量に基づいて、コーティング材料層の層数が選択されて（９Ｂ）から、ステントにスプレーを施し（９Ｃ）、これを乾燥させて（９Ｄ）、コーティング層が形成される。選択層数がスプレーされなかった（９Ｅ）場合、スプレー（９Ｃ）ステップと乾燥（９Ｄ）ステップとを、所望する全コーティング層が塗布されるまで反復する（９Ｅ）。次に、完全にコーティングされたステントをオープン乾燥し（９Ｆ）、次いで秤量する（９Ｇ）。コーティングされたステントのコーティング総重量が仕様内にある（９Ｈ）場合、このプロセスが完了する（９Ｉ）。この仕様に満たない（９Ｈ）場合は、ステントを廃棄してもよい（９Ｊ）。プロセス（９Ｃ）から（９Ｊ）を、コーティング対象のステントバッチ中の各ステントに対して反復する。コーティングされて得られたバッチの各ステントは、同じ重量のコーティング材料、同じ層数のコーティング材料層、そしてステント表面に沿って均一に塗布された大体同一の厚さのコーティング材料を有することができる。

【００４１】

本発明の特定の実施の形態は、バッチ単位のステントをコーティングする際のコーティングプロセスの一貫性に関する。図１０に示すように、先ず、較正手順１０Ａが、図４から図８に開示されるようにステントスプレーコーティング機に実施される。コーティング層当たり質量に基づいて、コーティング材料層の層数が選択された（１０Ｂ）後、ステントにスプレーを施し（１０Ｃ）、乾燥させ（１０Ｄ）、コーティング層が形成される。選択された層数がスプレーされなかった（１０Ｅ）場合、スプレー（１０Ｃ）ステップと乾燥（１０Ｄ）ステップとを、所望する全コーティング層が塗布されるまで反復する（１０Ｅ）。次に、完全にコーティングされたステントをオープン乾燥させ（１０Ｆ）、次いで秤量する（１０Ｇ）。コーティングされたステントのコーティング総重量が仕様内にある（１０Ｈ）場合、このプロセスは完了する（１０Ｉ）。仕様に満たない（１０Ｈ）場合は、ステントを廃棄してもよい（１０Ｊ）。バッチ中のステントの１個だけに欠陥がある場合、新しいステントを得て（１０Ｍ）、プロセスを反復する（１０Ｃから１０Ｍ）。バッチ中の２個以上のステントが欠陥を有する（１０Ｋ）場合、バッチ内で過多の個数の、連続するコーティング済みステントが、または略連続するコーティング済みステントが、欠陥を有するか否か判定される（１０Ｌ）、すなわち欠陥ステント数が過多か否かが判定される。実施の形態によっては、過多の欠陥ステントとは、欠陥ステントが２個以上のことである。欠陥個数が過多の場合、スプレー機を再較正すべきであって（１０Ａ）、その後、残りのプロセスが１０Ｍまで続く。特定の実施の形態では、ブロック（１０Ｋ）は省かれるので、欠陥ステントが得られるごとに、スプレー機を較正するか否かが評価される（１０Ｌ）。エラーとは無関係である（１０Ｌ）場合、新しいステントが入手され（１０

10

20

30

40

50

M)、プロセス(10Cから10M)が、コーティング対象のステントバッチ中の各ステントに対して反復される。コーティングされて得られたバッチの各ステントは、許容(公差)範囲内にある同じ重量のコーティング材料、同じ層数のコーティング材料層、そしてステント表面に沿って均一に塗布された許容(公差)範囲内の略同一の厚さのコーティング材料を有することができる。

【0042】

上記の実施の形態において、コーティング材料の各層の塗布後の乾燥ステップは任意であり、すなわち、いくつかの層を塗布した後でのみ、例えば1層おきに、乾燥ステップを実施してもよいことは当業者には理解されよう。この手法の1つの利点は、各追加層が、他の先行層と同様の接着特性を持つ先行層に塗布されるという点であろう。また、この手法の1つの欠点は、先行層が乾燥できるように、層間に追加の時間が必要になることであろう。

10

【0043】

上記のように、コーティング配合物には、溶剤中に溶解させたポリマーが含まれてもよい。各層の塗布に続き、乾燥ステップで溶剤の一部を除去できる。実施の形態では、反復と反復との間の乾燥後、コーティング中に残留する溶剤は5%未満、3%未満、より限定的には1%未満であってよい。特定の実施の形態では、溶剤は、いくつかのコーティング層が塗布された後にのみ、例えばコーティング層の1層おきに、除去される。コーティングプロセスが完了したときに、全てのまたは実質的に全ての溶剤をステント上のコーティング材料から除去してもよい。これは、普通には、ステントを「オープン乾燥する」と言う。重量が不変となるまでステントをオープン乾燥することができる。

20

【0044】

コーティング層当たり質量は、オープン乾燥プロセスの前後いずれかでステントを秤量することにより判定される。コーティングされていないステントの重量と、コーティングされた後のステント自体の重量とが比較されて、施されたコーティングの量が判定される。あるいは、コーティングプロセス前、さらにこのプロセスの間中、またはさらにこのコーティングプロセス完了後に秤量してもよい。コーティング量は、開始重量と最終重量との差として算出される。

【0045】

実施の形態によっては、固定されたコーティング層の総質量は、起算点としての所望量とされる。完全にコーティングされたステントのコーティング厚は、所望総質量をコーティング材料の密度で除算することにより、および、ステントの表面積で除算することにより算出できる。必要な層数は、ノズルからのコーティング材料の流量などのスプレー機パラメータに基づいて算出でき、その結果、コーティング層当たり目標質量が得られる。次に、コーティング層当たり目標質量を利用する上記の実施の形態が以下に続く。

30

【0046】

特定の実施の形態において、固定された層数とコーティングの総重量とは、起算点としての所望量とされる。ステント表面積あたりに堆積するコーティング材料の質量等のスプレーパラメータはノズルの各通過により変更できる。これにより、コーティング層当たり目標質量が固定され、上記の実施の形態を、ステントスプレー機の較正、および/または、バッチ単位のステントへのスプレーで使用する事ができる。

40

【0047】

[スプレーコーティングパラメータ]

本発明の更なる態様は、所望の処理目標およびコーティング特性を得るためのスプレーコーティングパラメータの操作に関する。直接または間接操作を行えるスプレーコーティングパラメータには、コーティング材料の流量、ステントの軸方向並進速度、回転速度、ノズル高さ、スプレー噴霧化ガス温度、スプレー噴霧化ガス流量(圧力により制御)、噴霧化液滴サイズ、ノズルとステントとの間における噴霧化されたコーティング材料の温度、および、ノズルとステントとの間における噴霧化されたコーティング材料の流量が含まれるが、これらに限定されない。これらパラメータはそれぞれ、典型的には溶剤気化特性

50

に影響を及ぼすことによって、コーティング層当たり質量に影響を及ぼす。パラメータの間接操作の一例は、噴霧化液滴サイズの操作である。噴霧化液滴サイズは、材料の流量、噴霧化ガス流量、および/または、噴霧化ガス温度によって影響を受ける。したがって、材料の流量、噴霧化ガス流量、および/または噴霧化ガス温度を調節することにより、噴霧化液滴サイズを変更できる。

【 0 0 4 8 】

温度については、スプレーガス噴霧化温度と、ノズルとステントとの間における噴霧化されたコーティング材料の温度とを上げることにより、コーティング材料中の溶剤の割合は低下する傾向がある。温度を上げることにより、コーティング材料から溶剤が気化することになり、その結果、コーティング材料中の溶剤の割合が低下する。大気温度を上回るように噴霧化前および/または最中にコーティング材料を加熱するためにノズルへ加熱要素を設けることができる。さらに、噴霧化されたコーティング材料、およびステントに塗布されたコーティング材料を加熱できる。例えば、加熱ノズルにより、ノズルとステントとの間におけるコーティング材料およびステントに加熱ガスを吹き付けることができる。さらに、加熱ガスの温度および流量の両方がコーティング材料からの溶剤の気化に影響を及ぼし、これは最終的に、それぞれ異なるコーティング材料の量がそれぞれ異なる温度または圧力において溶剤中に溶解/懸濁することとなるので、最終的にはステント上の目標質量/層に影響を及ぼすことになる。

【 0 0 4 9 】

さらに、スプレーガス噴霧化流量（噴霧化圧力）を増加させることにより、コーティング材料中の溶剤の割合を低下させることができる。さらに、噴霧化コーティング材料の圧力を制御できるように、スプレーコーティング装置をチャンバ内に封入することができる。例えば大気圧未満までチャンバ圧力を下げることにより、噴霧化コーティング材料中の溶剤割合を低下させる。

【 0 0 5 0 】

塗布されたコーティング材料中の溶剤の割合を直接的または間接的に制御するために使用できるさらなるパラメータには、コーティング材料の流量、距離 D_n 、および噴霧化液滴の液滴サイズが含まれる。距離 D_n を長くとることにより、ステントに塗布されるコーティング材料中の溶剤の割合は低下する。これは、落下する液滴から溶剤が気化できる時間が延びるからである。さらに、比較的高い比表面積（表面積の体積に対する比率）により、比較的小量の噴霧化液滴の比較的高い気化速度が得られる。その結果、比較的小さな液滴サイズにより、塗布されたコーティング材料中の溶剤の割合が低下する。液滴サイズは、例えばノズル設計によって制御可能である。当業者は、より小さな液滴を生じさせることが可能なノズルを選択することが可能である。さらに、コーティング材料の流量を下げることで、噴霧化されたコーティング材料の比較的小さな液滴が得られ、この液滴により溶剤の気化速度を高めることが可能になる。

【 0 0 5 1 】

配合物を塗布する際にステントを均一かつ完全に覆うことを容易にするために、ステントをその長手方向軸を中心に回転させることができる。ステントの回転数は約 0.1 rpm から約 300 rpm とすることができ、より限定的には約 30 rpm から約 200 rpm とすることができる。例えば約 150 rpm でステントを回転させることができる。さらに、ステントをその軸に沿って直線方向に移動させることができる。ステントを、約 1 mm/秒 から約 12 mm/秒 、例えば約 6 mm/秒 で、または、最低で少なくとも2度の通過（すなわちスプレーノズルを前後に通過する）にわたって移動させることができる。

【 0 0 5 2 】

例示する一の実施の形態では、PLLAの基材を有するステントがPDLAでコーティングされる。コーティング材料は、アセトン中に溶解させたPDLAである。コーティング材料中の溶剤の重量割合は、50%、70%、80%、95%を上回るものとしてもよいし、より限定的には97%を上回るものとしてもよい。スプレーノズル温度または噴霧化温度は約15 と30 の間であってよい。噴霧化圧力は、5.5 psiと7 psiと

10

20

30

40

50

の間であってよい。ステントに向けられた加熱ノズルからの加熱空気の温度は38 と40 との間であってよい。スプレーガスの噴霧化圧力は18 p s iと22 p s iとの間であってよい。コーティング材料の流量は2 m l /時と6 m l /時との間であってよい。

【0053】

[乾燥]

コーティング材料をコーティングされるステントは、室温または大気温度で溶剤が気化できるようにして乾燥してもよい。使用する特定の溶剤の揮発性に応じて、実質的にステントとの接触時に溶剤を気化させることが可能である。代替として、コーティングされたステントに種々の乾燥処理を施すことにより溶剤を除去できる。コーティングされたステントを加熱することにより、製造スループットを向上させるように乾燥時間を短縮することが可能である。例えば、溶剤除去は、適切な期間（例えば2時間から4時間）にわたってステントを中間温度（例えば60 ）でオープン乾燥したり、暖気を適用したりすることにより誘起してもよい。ステントは、典型的には、堆積ステージの完了時に、最終乾燥ステップとして、オープン内で乾燥される。

10

【0054】

溶剤の気化は、反復と反復との間に高温の気体を当てて誘起してもよく、これによりコーティング欠陥が回避され、活性剤と溶剤との間の相互作用を最小限に抑えることが可能になる。高温の気体を吹き付けるノズルの下方にステントを配置してもよい。高温の気体は、コーティング配合物中に使用する溶剤が非揮発性溶剤（例えば、ジメチルスルホキシド（DMSO）、ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAC））である実施の形態に特に適する。高温の気体の温度は約25 から約200 とすることができ、より限定的には約40 から約90 とすることができる。例えば、高温の気体を適用する時間は、約60 の温度、約5000フィート/分の流速にて約10秒間とすることができる。

20

【0055】

溶剤を除去して塗膜を形成する前に液体がステント表面を流れ広がるのに十分な時間を与えるために、コーティング材料塗布後に約0.1秒から約5秒の待機期間を経てからガスをステントへ向けることができる。この待機期間は、コーティング配合物が揮発性溶剤を含有する場合、こうした溶剤は急速に除去されるのが普通であるので、特に適している。本明細書で使用する「揮発性溶剤」とは、大気温度にて蒸気圧が17.54 Torrを上回る溶剤を指し、「非揮発性溶剤」とは、大気温度にて蒸気圧が17.54 Torr以下の溶剤を指す。

30

【0056】

任意の適切なガスを使用でき、例えば、空気、アルゴンまたは窒素がある。高温の気体の流量は、約20立方フィート/分（CFM）（0.57立方メートル/分（CMM））から約80 CFM（2.27 CMM）とすることができ、より限定的には約30 CFM（0.85 CMM）から約40 CFM（1.13 CMM）とすることができる。高温の気体を適用する時間は約3秒から約60秒とすることができ、より限定的には約10秒から約20秒とすることができる。例えば、暖気を適用する時間は、約50、約40 CFMの流量にて約10秒間とすることができる。

40

【0057】

ステントを乾燥させるために使用する方法にかかわらず、いくつかの実施の形態においては、乾燥プロセスを、各層および各ステントに対して一貫したやり方で実施することが重要である。各ステントに塗布されるコーティング材料の各層について、同一または同様の処理条件または処理パラメータがあってよい。この理由は、乾燥処理パラメータが、乾燥したポリマー-薬剤塗膜の分子構造および形態に影響を及ぼすからである。薬剤溶出パラメータは塗膜の分子構造および形態に依存する。したがって、薬剤溶出パラメータは乾燥処理のパラメータに依存するだろう。

【0058】

乾燥処理の温度は乾燥速度に直接的に関係するので、特定の実施の形態においては、乾

50

燥温度を制御することによりコーティングの一貫性を得ることが重要である。一般的には、層間およびステント間における乾燥処理中の温度の一貫性が高いほど、所与のステントで、およびステント間で得られるコーティングの一貫性が高まる。

【 0 0 5 9 】

[ステントの秤量]

ステントに塗布されるコーティング材料の量は、コーティングされていないステントとコーティングされたステントとの重量を比較することによって判定するのが普通である。コーティングされたステントの重量を、乾燥コーティング重量として考えることができる。ステントは、典型的には、例えば、オハイオ州 Columbus 所在の Mettler-Toledo, Inc. による UMX5 Microbalance の微量天秤を使っ

10

る。

【 0 0 6 0 】

[ステントおよびコーティング材料]

埋込式医療装置のコーティングのための非ポリマー基材は、限定されないものの、コバルトクロム合金 (E L G I L O Y)、ステンレス鋼 (3 1 6 L)、高窒素ステンレス鋼 (例えば B I O D U R 1 0 8)、コバルトクロム合金 L - 6 0 5、「MP35N」、「MP20N」、E L A S T I N I T E (ニチノール)、タンタル、ニッケル - チタン合金、プラチナ - イリジウム合金、金、マグネシウム、もしくはそれらの組合せ等の金属材料または合金から製造してもよい。「MP35N」および「MP20N」は、コバルト、ニッケル、クロム、およびモリブデンから成る合金の商標名であり、ペンシルベニア州 J e n k i n t o w n 所在の S t a n d a r d P r e s s S t e e l C o . から入手できる。「MP35N」は、コバルト 3 5 %、ニッケル 3 5 %、クロム 2 0 %、およびモリブデン 1 0 % から成る。「MP20N」は、コバルト 5 0 %、ニッケル 2 0 %、クロム 2 0 %、およびモリブデン 1 0 % から成る。

20

【 0 0 6 1 】

一の実施の形態によれば、コーティング材料は、溶剤と、溶剤および任意ではあるが濡れ性流体に溶解させたポリマーとを含むことができる。さらに、コーティング材料は、活性剤、放射線不透過性元素、または放射線同位元素を含むことができる。ステントの基材として、または、ステント、すなわち、より一般的には埋込式医療装置、のためのコーティングとして使用できるポリマーの代表例には、ポリ (N - アセチルグルコサミン) (キチン)、キトサン、ポリ (3 - ヒドロキシバレレート)、ポリ (ラクチド - コ - グリコリド)、ポリ (3 - ヒドロキシブチレート)、ポリ (4 - ヒドロキシブチレート)、ポリ (3 - ヒドロキシブチレート - コ - 3 - ヒドロキシバレレート)、ポリオルトエステル、ポリ無水物、ポリ (グリコール酸)、ポリ (グリコリド)、ポリ (L - 乳酸)、ポリ (L - ラクチド)、ポリ (D , L - 乳酸)、ポリ (D , L - ラクチド)、ポリ (L - ラクチド - コ - D , L - ラクチド)、ポリ (カプロラクトン)、ポリ (L - ラクチド - コ - カプロラクトン)、ポリ (D , L - ラクチド - コ - カプロラクトン)、ポリ (グリコリド - コ - カプロラクトン)、ポリ (トリメチレンカーボネート)、ポリエステルアミド、ポリ (グリコール酸 - コ - トリメチレンカーボネート)、コ - ポリ (エーテル - エステル) (例えば P E O / P L A)、ポリホスファゼン、生体分子 (フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲンおよびヒアルロン酸など)、ポリウレタン、シリコーン、ポリエステル、ポリオレフィン、ポリイソブチレンおよびエチレン - アルファオレフィンのコポリマー、アクリルポリマーおよびアクリルコポリマー、ハロゲン化ビニルポリマーおよびハロゲン化ビニルコポリマー (ポリ塩化ビニルなど)、ポリビニルエーテル (ポリビニルメチルエーテルなど)、ポリハロゲン化ビニリデン類 (ポリ塩化ビニリデンなど)、ポリアクリロニトリル、ポリビニルケトン、ポリビニル芳香族化合物 (ポリスチレンなど)、ポリビニルエステル (ポリ酢酸ビニルなど)、アクリロニトリル - スチレンコポリマー、ABS 樹脂、ポリアミド (ナイロン 6 6 およびポリカプロラクタムなど)、ポリカーボネート、ポリオキシメチレン、ポリイミド、ポリエーテル、ポリウレタン、レーヨン

30

40

50

、レーヨン・トリアセート、酢酸セルロース、酪酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、セロハン、硝酸セルロース、プロピオン酸セルロース、セルロースエーテル、ならびにカルボキシメチルセルロースが含まれるが、これらに限定されない。本明細書に開示する埋込式医療装置の実施の形態の製造での使用にとりわけ十分に適合するポリマーのさらなる代表例には、エチレンビニルアルコールコポリマー（通称名EVOHまたは商標名EVALとして一般的に知られる）、ポリ（ブチルメタアクリレート）、ポリ（ビニリデンフルオリド-コ-ヘキサフルオロプロペン）（例えばニュージャージー州Thorofare所在のSolvay Solexis PVDFから入手できるSOLEF 21508）、ポリビニリデンフルオリド（あるいは、ペンシルベニア州Philadelphia所在のATOFINA Chemicalsから入手できるKYNARとして知られる）、エチレンビニルアセートコポリマー、ポリビニルアセート、スチレンイソブレンスチレントリブロックコポリマー、およびポリエチレングリコールが含まれる。

10

【0062】

溶剤の例には、ジメチルスルホキシド（DMSO）、クロロホルム、アセトン、水（緩衝食塩水）、キシレン、メタノール、エタノール、1-プロパノール、テトラヒドロフラン、1-ブタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、シクロヘキサノン、酢酸エチル、メチルエチルケトン、プロピレングリコールモノメチルエーテル、イソプロパノール、水と混合されたイソプロパノール、N-メチルピロリジノン、トルエン、およびそれらの組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【0063】

20

流体の「濡れ性」は、流体の毛管浸透により判定される。毛管浸透は、界面エネルギー理論に起因する固体物質上における流体の移動である。毛管浸透は、固体表面上において平衡形状をなしている流体相の液滴の接線における角度として定義される接触角によって定量化される。接触角が小さいと、濡れ性が高い液体となる。適切な高さの毛管浸透は、約90°未満の接触角に相当する。濡れ性流体の代表的な例には、テトラヒドロフラン（THF）、ジメチルホルムアミド（DMF）、1-ブタノール、n-ブチルアセート、ジメチルアセトアミド（DMAC）、ならびにそれらの混合物および組合せが含まれるが、それらに限定されない。

【0064】

放射線不透過性元素の例には、金、タンタル、およびプラチナが含まれるが、それらに限定されない。放射線同位元素の例は p^{32} である。十分な所定量のこれらの物質を、配合物中に凝集物またはフロックとして存在しないようにして分散させるのがよい。

30

【0065】

[活性剤]

活性剤の例としては、アクチノマイシンDなどの抗増殖性物質、またはそれらの誘導体および類似体（ウィスコンシン州Milwaukee、West Saint Paul Avenue 1001所在のSigma-Aldrichが製造する53233；または、Merckから入手できるCOSMEGEN）が含まれる。アクチノマイシンDの同義語には、ダクチノマイシン、アクチノマイシンIV、アクチノマイシンI₁、アクチノマイシンX₁、およびアクチノマイシンC₁が含まれる。さらに、生物活性剤は、抗腫瘍性物質、抗炎症性物質、抗血小板物質、抗凝血物質、抗フィブリン物質、抗トロンピン物質、抗有糸分裂物質、抗生物質、抗アレルギー物質、および抗酸化物質の部類に含めることができる。こうした抗腫瘍薬および/または抗有糸分裂薬の例には、パクリタキセル（例えば、コネチカット州Stamford所在のBristol-Myers Squibb Co.のTAXOL（登録商標））、ドセタキセル（例えば、ドイツFrankfurt所在のAventis S.A.のTaxotere（登録商標））、メトトレキサート、アザチオプリン、ピンクリスチン、ピンプラスチン、フルオロウラシル、塩酸ドキシルピシン（例えばニュージャージー州Peapack所在のPharmacia & UpjohnのAdriamycin（登録商標））、およびマイトマイシン（例えば、コネチカット州Stamford所在のBristol-Myers Squibb

40

50

Co. の Mutamycin (登録商標) が含まれる。こうした抗血小板物質、抗凝血剤、抗フィブリンおよび抗トロンピン物質の例には、アスピリン、ヘパリンナトリウム、低分子ヘパリン、ヘパリノイド、ヒルジン、アルガトロバン、ホルスコリン、バピプロスト、プロスタサイクリンおよびプロスタサイクリン類似体、デキストラン、D-フェニルアラニン-プロリン-アルギニン-クロロメチルケトン(合成抗トロンピン剤)、ジピリダモール、糖タンパク質IIb/IIIa血小板膜受容体アンタゴニスト抗体、組換えヒルジン、ならびに、Angiomax a (aウムラウト)(マサチューセッツ州Cambridge 所在のBiogen, Inc.) 等のトロンピン阻害剤が含まれる。これらの細胞分裂抑制剤または細胞抗増殖性剤の例には、アンジオペプチン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(カプトリル(コネチカット州Stamford 所在のBristol-Myers Squibb Co. のCapoten(登録商標)およびCapozide(登録商標)等)、シラザプリルまたはリシノプリル(例えばニュージャージー州Whitehouse Station 所在の、Merck & Co. Inc. のPrinivil(登録商標)およびPrinzide(登録商標)など)、カルシウムチャンネル遮断薬(ニフェジピン等)、コルヒチン、タンパク、ペプチド、線維芽細胞成長因子(FGF)拮抗薬、魚油(オメガ3-脂肪酸)、ヒスタミン拮抗薬、ロバスタチン(HMG-CoA還元酵素の阻害剤、コレステロール降下剤、ニュージャージー州Whitehouse Station 所在のMerck & Co. Inc. のMevacor(登録商標))、モノクローナル抗体(血小板由来成長因子(PDGF)受容体に特定のなものの等)、ニトロプルシド、ホスホジエステラーゼ阻害剤、プロスタグランジン阻害剤、スラミン、セロトニン遮断薬、ステロイド、チオプロテアーゼ阻害剤、トリアゾロピリミジン(PDGF拮抗薬)、および酸化窒素が含まれる。抗アレルギー剤の一例はペミロラステカリウムである。適切な薬剤になり得る他の治療物質または薬剤には、シスプラチン、インスリン感受性改善薬、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、カルボプラチン、インターフェロン、遺伝子組換え上皮細胞、ステロイド系抗炎症剤、非ステロイド系抗炎症剤、抗ウイルス剤、抗癌剤、抗凝血剤、フリーラジカルスカベンジャ、エストラジオール、抗生物質、酸化窒素供与体、スーパーオキシドジスムターゼ、スーパーオキシドジスムターゼ模倣体、4-アミノ-2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド(4-アミノ-TEMPO)、タクロリムス、デキサメタゾン、ABT-578、クロベタゾール、細胞増殖抑制剤、それらのプロドラッグ、それらのコドラッグ、およびそれらの組合せが含まれる。他の治療物質または治療剤としては、ラパマイシンおよびそれらの構造的誘導体または機能的類似体(40-O-(2-ヒドロキシ)エチルラマパイシン(EVEROLIMUSの商標名で知られる)、40-O-(3-ヒドロキシ)プロピルラパマイシン、40-O-[2-(2-ヒドロキシ)エトキシ]エチルラマパイシン、メチルラパマイシン、および40-O-テトラゾルラパマイシン等)が含まれる。

【実施例1】

【0066】

以下のパラメータは、本発明によりステントスプレー機を較正する際およびコーティングされたステントを製造する際に使用される。

[18mmステント]

ベーキング後の目標コーティング重量： 335マイクログラム(301~368の範囲)

オープン乾燥前の目標コーティング重量： 358マイクログラム(332~394)

層当たり重量： 27.5マイクログラム(25.5~30.3)

通過回数： 13回

[12mmステント]

ベーキング後の目標コーティング重量： 214マイクログラム(193~235の範囲)

オープン乾燥前の目標コーティング重量： 229マイクログラム(206~252)

層当たり重量： 17.6マイクログラム(15.8~19.4)

通過回数： 13回

【0067】

12mmステントにおいては、乾燥後の通過当たりのコーティング材料を17.6マイクログラムとして塗布するようにスプレー機を調節した。2回通過分のコーティング材料を塗布し、次に、乾燥ノズルまでステントを移動させ、40の空気で15秒間にわたりステントを乾燥するように設けられた。これは、13回目の通過まで2回おきの通過ごとに反復したが、この場合、乾燥ノズルまで移動させるのに先立つ通過は1回だけとなる。オープン乾燥前かつコーティングの乾燥後に、コーティングされたステントを秤量し、1通過当たりのコーティング重量を算出した。この重量の許容(公差)範囲は約プラス/マイナス10%であった。乾燥させたステントのコーティング重量が、約206マイクログラムと約252マイクログラムの間となるように、さらに、スプレー機を十分に較正できる。次に、ステントを50で30~60分間にわたってベーキングした。オープン乾燥したステントのコーティング重量が約193マイクログラムと約235マイクログラムの間となるように、さらにスプレー機を十分に較正した。重量がこの範囲を上回るか、下回る場合には、層当たり重量が正確ではなく、コーティング材料の通過当たりのコーティング材料が約17.6マイクログラムを達成するように試みるために、スプレーパラメータであるコーティング材料の流量(ポンプ流量)を調整する必要がある。次に、コーティングされていないステントを、上記のように13回の通過によりコーティング材料をスプレーし、これを乾燥させて再び秤量した。1通過当たりのコーティング材料の重量を算出した。1通過当たりのコーティング材料の重量が約15.8から約19.4マイクログラムの許容(公差)範囲内にある場合、スプレー機の較正が完了する。1通過当たりのコーティング材料の重量が目標範囲外にある場合、1通過当たりの重量が、連続する少なくとも3個のステントにわたって、約15.8から約19.4マイクログラムの範囲内に一定に納まるまで、スプレー、乾燥、および秤量の手順が反復される。次に、ステントバッチの各ステントに、コーティング材料を13回の通過により個別にスプレーし、乾燥させた。

10

20

【0068】

本発明の特定の実施の形態を示し、記述してきたが、本発明のより広い局面を逸脱しない限り、変更および変形を施すことも可能であることは当業者にとって自明であろう。したがって、添付の請求項はその範囲において本発明の真の精神および範囲に含まれる全ての変更および変形を包含する。

30

【符号の説明】

【0069】

- 10 従来のステント
- 12 ストラット
- 14 連結要素
- 16 間隙
- 200 基材
- 210 薬剤 - ポリマーコーティング層
- 220 薬剤
- 230 コーティングポリマー
- 240 基材
- 250 ポリマー層(プライマ層)
- 260 薬剤 - ポリマーコーティング層
- 270 薬剤
- 280 コーティングポリマー
- 300 スプレーコーティング装置
- 305 ステント
- 310 シリンジポンプ
- 320 スプレーノズル

40

50

- 3 2 5 ホース
- 3 3 0 柱状噴流（ブルーム）
- 3 3 5 ステント支持具
- 3 4 0 回転方向
- 3 4 5 併進方向

【図1】

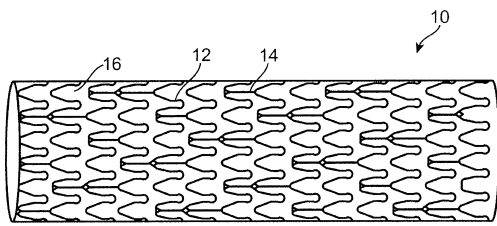


FIG. 1

【図2B】

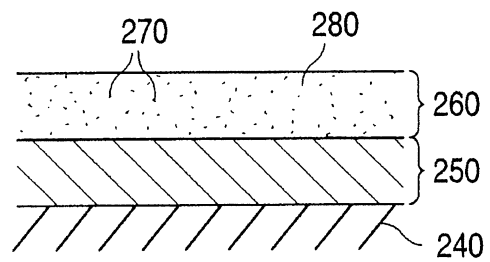


FIG. 2B

【図2A】

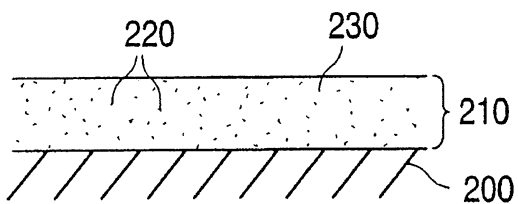


FIG. 2A

【図3】

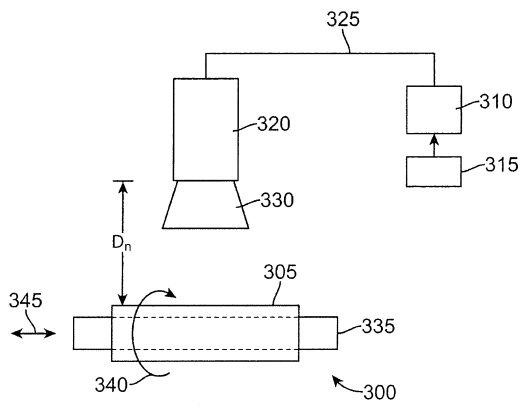
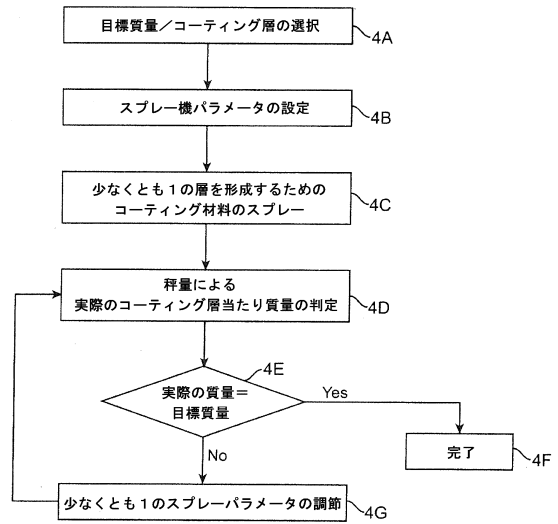
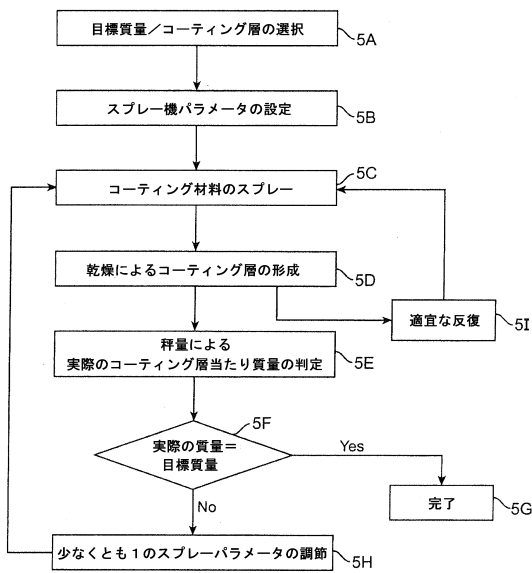


FIG. 3

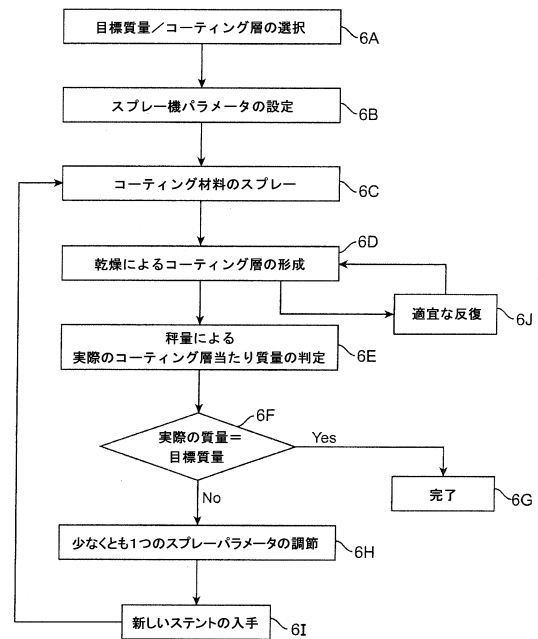
【図4】



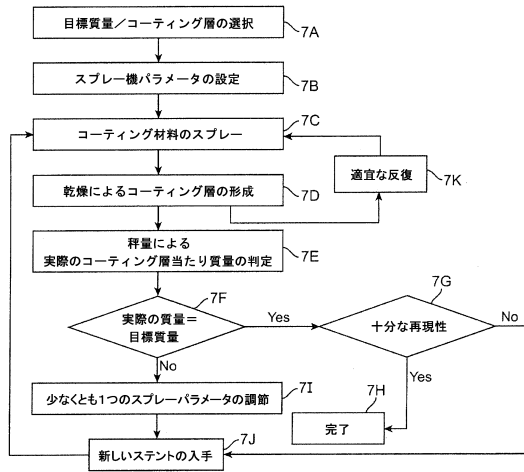
【図5】



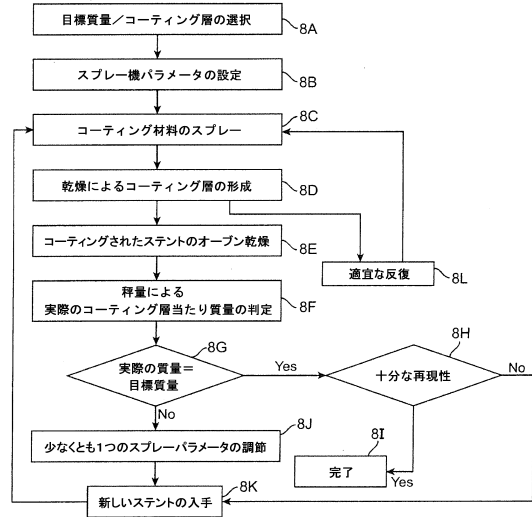
【図6】



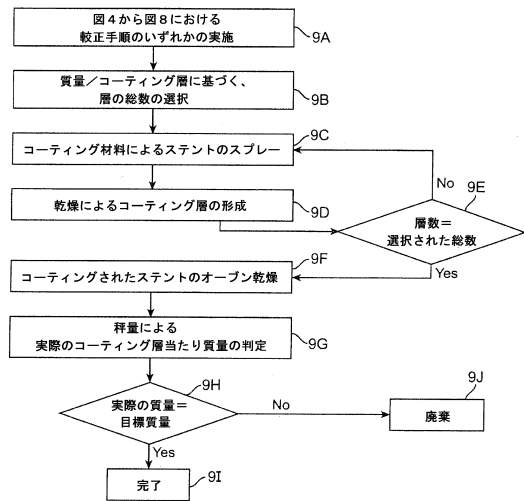
【図7】



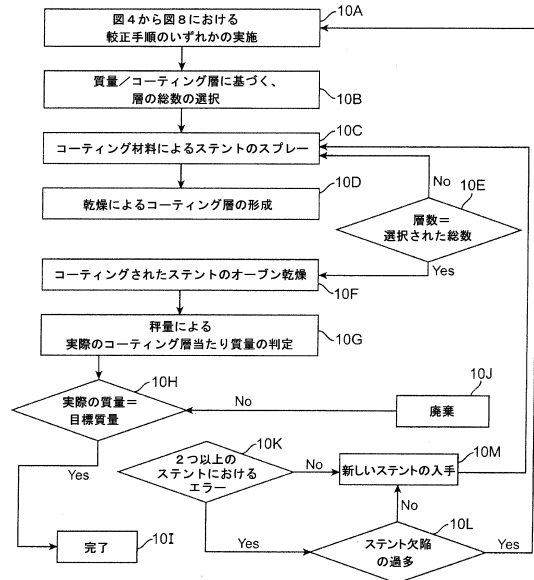
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(74)代理人 100100398

弁理士 柴田 茂夫

(74)代理人 100131820

弁理士 金井 俊幸

(74)代理人 100106437

弁理士 加藤 治彦

(74)代理人 100155192

弁理士 金子 美代子

(72)発明者 ジョウ, ケビン

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94401 サン マテオ, イースト ベルビュー 355

(72)発明者 カストロ, ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 95051 サンタ クララ, ウッドハムズ ロード 27
1

審査官 倉橋 紀夫

(56)参考文献 特表2006-500159(JP, A)

国際公開第2006/048243(WO, A1)

特表2005-503909(JP, A)